



УДК 575

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3

В.Е. Радзинский¹,
О.Б. Алтухова²

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ
БЕСПЛОДИЯ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Российская Федерация

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация
Автор для переписки: О.Б. Алтухова (*kristalinka@yandex.ru*)

Информация для цитирования: Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 3. С. 28-37. [Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):28-37 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3

Аннотация

Актуальность: Генитальный эндометриоз является актуальной проблемой современной медицины. Он входит в число труднообъяснимых заболеваний и является причиной нарушений репродуктивного здоровья, снижения качества жизни и социальной дезадаптации женщин любого возраста. **Цель исследования:** Оценка связей генетических маркеров с развитием бесплодия при генитальном эндометриозе. **Материалы и методы:** Выборка для исследования составила 428 пациенток с генитальным эндометриозом: 132 больных с генитальным эндометриозом сопровождающимся бесплодием (30.84%) и 296 больных с наступившей беременностью (69.16%). Проведено генотипирование 32 полиморфных локусов генов-кандидатов гиперпластических заболеваний матки. Анализ роли исследуемых полиморфных локусов и их комбинаций в формировании бесплодия при генитальном эндометриозе проведен с помощью программного обеспечения APSampler. **Результаты:** Установлено, что факторами риска формирования бесплодия при генитальном эндометриозе являются комбинации генетических вариантов Т rs243865 *MMP-2*, 6А rs3025058 *MMP-3*, Т rs11568819 *MMP-7* и G rs17577 *MMP-9* (OR= 2.08, $p_{perm}=0.009$), 2G rs1799750 *MMP-1*, 6А rs3025058 *MMP-3* и G rs17577 *MMP-9* (OR= 2.03, $p_{perm}=0.013$), Т rs4073 *IL-8*, АА rs2107538 *RANTES* и А rs4512021 *I-TAC* (OR=2.23, $p_{perm}=0.009$), Т rs4073 *IL-8*, GА rs1801157 *SDF1* и АА rs2107538 *RANTES* (OR=2.80, $p_{perm}=0.007$), а протективными факторами риска развития бесплодия при генитальном эндометриозе сочетания молекулярно-генетических факторов G rs1042838 *PGR*, С rs484389 *PGR*, Т rs3798577 *ESR1* и С rs2234693 *ESR1* (OR=0.44, $p_{perm}=0.008$), Т rs699517 *TYMS* и АА rs1801394 *MTRR* (OR=0.30, $p_{perm}=0.022$), А rs4073 *IL-8* и G rs2107538 *RANTES* (OR=0.33, $p_{perm}=0.008$). **Заключение:** Полиморфизм генов-кандидатов ассоциирован с развитием бесплодия при генитальном эндометриозе.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз; бесплодие; генетический полиморфизм; биоинформатика

Viktor E. Radzinsky¹,
Oksana B. Altuchova²

MOLECULAR-GENETIC DETERMINANTS OF INFERTILITY IN GENITAL ENDOMETRIOSIS

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia
² Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Iosaph,
8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

Corresponding author: Oksana B. Altuchova (kristalinka@yandex.ru)

Abstract

Background: Genital endometriosis is an urgent problem of modern medicine. It is one of the hard-to-explain diseases and is the cause of reproductive health disorders, a decline in the quality of life and social disadaptation of women of any age. **The aim of the study:** To evaluate the relationship of genetic markers to the development of infertility in genital endometriosis. **Materials and methods:** The sample for the study included 428 patients with genital endometriosis: 132 patients with genital endometriosis accompanied by infertility (30.84%) and 296 patients with the onset of pregnancy (69.16%). Genotyping of 32 polymorphic loci of genes-candidates of hyperplastic diseases of the uterus was carried out. An analysis of the role of the polymorphic loci and their combinations in the formation of infertility in genital endometriosis was carried out using the APSampler software. **Results:** It was found that the risk factors for infertility in genital endometriosis are combinations of genetic variants T rs243865 MMP-2, 6A rs3025058 MMP-3, T rs11568819 MMP-7 and G rs17577 MMP-9 (OR = 2.08, pperm = 0.009), 2G rs1799750 MMP-1, 6A rs3025058 MMP-3 and G rs17577 MMP-9 (OR = 2.03, pperm = 0.013), T rs4073 IL-8, AA rs2107538 RANTES and A rs4512021 I-TAC (OR = 2.23, pperm = 0.009), T rs4073 IL-8, GA rs1801157 SDF1 and AA rs2107538 RANTES (OR = 2.80, pperm = 0.007), and the protective factors of risk of infertility in genital endometriosis combination of molecular genetic factors G rs1042838 PGR, C rs484389 PGR, T rs3798577 ESR1 and C rs2234693 ESR1 (OR = 0.44, pperm = 0.008), T rs699517 TYMS and AA rs1801394 MTRR (OR = 0.30, pperm = 0.022), A rs4073 IL-8 and G rs2107538 RANTES (OR = 0.33, pperm = 0.008). **Conclusion:** Polymorphism of candidate genes is associated with the development of infertility in genital endometriosis.

Key words: genital endometriosis; infertility; genetic polymorphism; bioinformatics

Введение. Одним из социально-значимых и распространенных заболеваний среди женского населения, с выраженными клиническими проявлениями и высокой частотой рецидивов после проведенного лечения, влияющими на репродуктивное здоровье и качество жизни женщины, создание полноценной семьи, является эндометриоз [1, 2, 3].

По определению ВОЗ, эндометриоз – это хроническое, дисгормональное, иммунозависимое заболевание с доброкачественными разрастаниями ткани, по морфологи-

ческим и функциональным свойствам подобной эндометрию, выходящее за пределы слизистой матки [4]. Значимую роль в развитии эндометриоза играют генетические факторы [5, 6, 7].

Эндометриоз является не только важной медицинской, но и социально-экономической проблемой [8, 9]. Затраты, связанные с эндометриозом, являются высокими как с экономических, так и с социально-психологических позиций. Ежегодный экономический ущерб от эндометриоза в Соединенных Штатах Америки составляет около

22 млрд. долларов, что значительно выше, чем при болезни Крона (865 млн. долларов) или мигрени (13-17 млрд. долларов) [10].

Одним из частых клинических проявлений эндометриоза является бесплодие (первичное и вторичное). Имеется выраженная связь между тяжестью заболевания и фертильностью, вероятно вследствие нарушения проходимости маточных труб и функции яичников, наличия эндометриом яичников, субклинического пельвиоперитонита, ухудшение качества ооцитов, а также снижение восприимчивости эндометрия к имплантации плодного яйца [11, 20].

Цель исследования – оценка связей генетических маркеров с развитием бесплодия при генитальном эндометриозе.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов наблюдений 428 пациенток с генитальным эндометриозом: 132 больных с генитальным эндометриозом сопровождающимся бесплодием (30.84%) и 296 больных с наступившей беременностью (69.16%). В выборку больных включались женщины русской национальности, являющиеся уроженками Центрального Черноземья РФ и не состоящие в родстве между собой. Клинико-инструментальное обследование пациенток с генитальным эндометриозом осуществлялось врачами гинекологического отделения Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Всем больным с генитальным эндометриозом проводилось типирование 32 полиморфных локусов генов-кандидатов гиперпластических заболеваний матки. Выбор для исследования данных генов-кандидатов определяется тем, что согласно литературным материалам, представленным в он-лайн сервисе «National Center for Biotechnology information»

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>), эти гены имеют важное медико-биологическое значение в организме и могут быть вовлечены в этиопатогенез пролиферативных заболеваний матки. Отобранные для исследования SNP, согласно он-лайн сервиса «Harloreg (V.4.1.)»

(<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>) имеют важное функциональное значение.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 4 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [13]. Анализ исследуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2 [14].

Анализ роли исследуемых полиморфных локусов и их комбинаций в формировании бесплодия при генитальном эндометриозе проведен с помощью программного обеспечения APSampler, использующего метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику [15]. Для валидации найденных ассоциаций использовался пермутационный анализ (p_{perm}).

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение популяционно-генетических характеристик исследуемых генетических маркеров показало, что для всех рассмотренных локусов в изучаемых группах больных эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0.05$).

При проведении комплексного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых генов-кандидатов (табл. 1) установлена ассоциация сочетания аллеля G rs1042838 PGR с аллелем C rs484389 PGR, аллелем T rs3798577 ESRI и аллелем C

Таблица 1

Ассоциации сочетаний генов-кандидатов с формированием бесплодия при генитальном эндометриозе

Table 1

Association of combinations of candidate genes with the formation of infertility in genital endometriosis

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Больные с бесплодием (n=132)		Больные с наступившей беременностью (n=296)		P (p _{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<i>PGR</i> с.1415-11113G>T (rs1042838) <i>PGR</i> с.*38T>C (rs484389) <i>ESR1</i> с.*1029T>C (rs3798577) <i>ESR1</i> с.453-397T>C (rs2234693)	G rs1042838 <i>PGR</i> совместно с C rs484389 <i>PGR</i> и T rs3798577 <i>ESR1</i> C rs2234693 <i>ESR1</i>	18/126	14.28	75/277	27.07	0.002 (0.008)	0.44 (0.25-0.78)
<i>TYMS</i> с.*19C>T (rs699517) <i>MTRR</i> с.66A>G (rs1801394)	T rs699517 <i>TYMS</i> совместно с AA rs1801394 <i>MTRR</i>	5/130	3.84	33/288	11.45	0.007 (0.012)	0.30 (0.11-0.81)
<i>MMP-2</i> с.-1586C>T (rs243865) <i>MMP-3</i> с.-1672_-1671insA (rs3025058) <i>MMP-7</i> с.-202C>T (rs11568819) <i>MMP-9</i> с.2003G>A (rs17577)	T rs243865 <i>MMP-2</i> 6A rs3025058 <i>MMP-3</i> совместно с T rs11568819 <i>MMP-7</i> G rs17577 <i>MMP-9</i>	44/126	34.92	57/278	20.51	0.001 (0.009)	2.08 (1.30-3.32)
<i>MMP-1</i> с.-1719delG (rs1799750) <i>MMP-3</i> с.-1672_-1671insA (rs3025058) <i>MMP-9</i> с.2003G>A (rs17577)	2G rs1799750 <i>MMP-1</i> совместно с 6A rs3025058 <i>MMP-3</i> и G rs17577 <i>MMP-9</i>	36/124	29.03	46/275	16.72	0.004 (0.013)	2.03 (1.23-3.35)
<i>IL-8</i> с.-352 A>T(rs4073) <i>RANTES</i> с.- 471	T rs4073 <i>IL-8</i> совместно с	48/120	40.00	43/187	22.99	0.001 (0.009)	2.23 (1.35-3.67)

Полиморфизмы	Сочетания (аллели/генотипы)	Больные с бесплодием (n=132)		Больные с наступившей беременностью (n=296)		P (p_{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
G>A(rs2107538) I-TAC с.*1539 T>C (rs4512021)	AA rs2107538 <i>RANTES</i> A rs4512021 <i>I-TAC</i>						
IL-8с.-352 A>T(rs4073) RANTES с.- 471 G>A(rs2107538)	A rs4073 <i>IL-8</i> совместно с G rs2107538 <i>RANTES</i>	11/121	9.09	43/189	22.75	0.001 (0.008)	0.33 (0.16-0.68)
IL-8с.-352 A>T(rs4073) SDF1 с.*519 G>A (rs1801157) RANTES с.- 471 G>A(rs2107538)	T rs4073 <i>IL-8</i> совместно с GA rs1801157 <i>SDF1</i> AA rs2107538 <i>RANTES</i>	26/118	22.03	17/186	9.13	0.001 (0.007)	2.80 (1.44-5.44)

rs2234693 *ESR1* с бесплодием при генитальном эндометриозе. У 14,28% больных генитальным эндометриозом, сопровождающимся бесплодием, встречается данное сочетание генетических маркеров, тогда как в группе пациенток с наступившей беременностью оно выявлено у 27.07% ($p=0.002$, $p_{perm}=0.008$). Такая комбинация полиморфных вариантов генов эстрогенов и прогестерона и их рецепторов является протективным фактором риска развития бесплодия при генитальном эндометриозе ($OR=0.44$, 95%, $CI\ 0.25-0.78$).

Известно, что дисбаланс соотношения эстрогенов и прогестерона создает условия для развития гиперпластических процессов матки. При этом может изменяться степень рецептивности эндо- и миометрия к соответствующим стероидным гормонам, задействованным в формировании пролиферации. По данным Mantena S.R. et al. [16], *PGR* обеспечивает индукцию клеточной дифференцировки и ингибирование эстроген-зависимой клеточной пролиферации. Прогестероновый рецептор кодируется одним геном *PGR*, который имеет две изоформы (*a* и *b*) [17]. Ряд работ свидетельствует о достоверном увеличении экспрессии гена *PRG* у пациенток с простой и пролиферирующей миомой матки [18]. По данным работ Печковского Е.В. и др. [19], аллель T rs1042838 *PGR* ассоциирован со снижением количества рецепторов прогестерона в клетках молочной железы, уменьшая вероятность ответа клеток на действие прогестерона. Отношение степени экспрессии *ESR1* и *ESR2* может играть ключевую роль в нормальном функционировании эндо- и миометрия. Ряд работ свидетельствует о том, что экспрессия в нормальной ткани повышает риск возникновения гормонзависимых опухолей.

Минимальный риск развития бесплодия при генитальном эндометриозе определяется комбинацией аллеля T rs699517 *TUMS* с генотипом AA rs1801394 *MTRR*. Данное сочетание встречается в 3 раза реже в группе больных с бесплодием (3.84%), чем в группе пациенток с наступившей беременностью (11.45%, $p=0.007$, $p_{perm}=0.022$, $OR=0.30$ 95% $CI\ 0.11-0.87$). Анализ данных литературы показывает, что полиморфизм

MTRR с.66A>G (rs1801394) в 4 раза снижает активность *MTRR* [20], вследствие чего повышается уровень гомоцистеина [21], что обеспечивает благоприятные условия для формирования патологических процессов. Результаты о вовлеченности генетического полиморфизма *MTRR* с.66A>G (rs1801394) в формировании бесплодия при эндометриозе, полученные в нашей работе, согласуются данным работ Малышкиной А.И. и др. [22]. Авторами показано, что аллель G rs1801394 *MTRR* служит молекулярно-генетическим маркером развития быстрорастущей миомы матки ($OR=1.77$).

Выявлены достоверные различия в распределении комбинации четырех генетических маркеров T rs243865 *MMP-2*, 6A rs3025058 *MMP-3*, T rs11568819 *MMP-7* и G rs17577 *MMP-9* между пациентами с генитальным эндометриозом, сопровождающимся бесплодием (34.92%), и больными с наступившей беременностью (20.51%). Такое сочетание аллелей является фактором риска развития бесплодия при генитальном эндометриозе ($p=0.001$, $p_{perm}=0.009$, $OR=2.08$, 95% $CI\ 1.30-3.32$).

Установлено, что комбинация аллелей 2G rs1799750 *MMP-1*, 6A rs3025058 *MMP-3* и G rs17577 *MMP-9* встречается у 29.03% пациенток с генитальным эндометриозом, сопровождающимся бесплодием, что достоверно превышает аналогичный показатель больных с наступившей беременностью (16.72%, $p=0.004$, $p_{perm}=0.013$, $OR=2.03$, 1.23-3.35). Согласно литературным данным матриксные металлопротеиназы принимают участие в этапах деградации коллагена различных типов, эластина и других белков экстрацеллюлярного матрикса, создавая при этом благоприятные условия для ангиогенеза и избыточной пролиферации в миометрии. Первичная деградация молекул коллагена осуществляется с помощью *MMP*-дальнейший распад под действием других *MMP*, в частности *MMP-3* (стромелизина-1), *MMP-7* (матрилизина) и *MMP-9* (желатиназы В) [23]. Обеспечивая деградацию экстрацеллюлярного матрикса, *MMP* способствуют развитию ангиогенеза

путем миграции эндотелиальных клеток, а также освобождению поглощенных ангиогенных факторов. Эти данные могут объяснять вовлеченность матриксных металлопротеиназ в формирование бесплодия при генитальном эндометриозе.

Показано, что у женщин с генитальным эндометриозом сопровождающимся бесплодием, частота комбинации T rs4073 IL-8, AA rs2107538 RANTES и A rs4512021 I-TAC составила 40.00%, что достоверно больше по сравнению с больными с наступившей беременностью (22.99%, $p=0.001$, $p_{perm}=0.009$, OR=2.23, 95%CI 1.35-3.67).

Сочетание генетических факторов, которое наблюдается у 9.09% больных генитальным эндометриозом, сопровождающимся бесплодием и у 22.75% пациенток с наступившей беременностью, включает комбинацию двух генетических маркеров: A rs4073 IL-8 и G rs2107538 RANTES ($p=0.001$, $p_{perm}=0.008$, OR=0.33, 95%CI 0.16-0.68).

Обнаружено, что среди пациенток с генитальным эндометриозом сопровождающимся бесплодием частота сочетания аллеля T rs4073 IL-8, генотипа GA rs1801157 SDF1 и генотипа AA rs2107538 RANTES составила 22.03% и была наибольшей по сравнению с больными с наступившей беременностью (9.13%, $p=0.001$, $p_{perm}=0.007$, OR=2.80 95%CI 1.44-5.44). Ряд работ демонстрирует высокую экспрессию IL-8 у пациенток с миомой матки [24], эндометриозом [25, 26]. Таким образом, у женщин с эндометриозом высокий уровень секреции IL-8 ингибирует апоптоз клеток эндометрия, что благоприятствует эктопическому росту, выживанию и инвазии этих клеток. Авторами установлено, что IL-8 выступает в качестве ростового фактора для эндометриальных клеток. По данным литературы генетический полиморфизм IL-8 с.-352 A>T (rs4073) оказывает влияние на экспрессию IL-8 [27]. Изучению роли полиморфных вариантов IL-8 с.-352 A>T (rs4073) в формировании пролиферативных заболеваний матки посвящено исследование группы авторов из Ирана. Результаты этой работы свидетельствуют об отсутствии ассоциаций генетического полиморфизма с формированием генитального эндометриоза [27]. Однако сами

авторы предполагают, что отсутствие ассоциаций связано с малочисленной выборкой женщин, включенных в исследование.

Заключение. Таким образом, факторами риска формирования бесплодия при генитальном эндометриозе являются комбинации генетических вариантов T rs243865 MMP-2, 6A rs3025058 MMP-3, T rs11568819 MMP-7 и G rs17577 MMP-9 (OR= 2.08, $p_{perm}=0.009$), 2G rs1799750 MMP-1, 6A rs3025058 MMP-3 и G rs17577 MMP-9 (OR= 2.03, $p_{perm}=0.013$), T rs4073 IL-8, AA rs2107538 RANTES и A rs4512021 I-TAC (OR=2.23, $p_{perm}=0.009$), T rs4073 IL-8, GA rs1801157 SDF1 и AA rs2107538 RANTES (OR=2.80, $p_{perm}=0.007$), а протективными факторами риска развития бесплодия при генитальном эндометриозе сочетания молекулярно-генетических факторов G rs1042838 PGR, C rs484389 PGR, T rs3798577 ESRI и C rs2234693 ESRI (OR=0.44, $p_{perm}=0.008$), T rs699517 TYMS и AA rs1801394 MTRR (OR=0.30, $p_{perm}=0.022$), A rs4073 IL-8 и G rs2107538 RANTES (OR=0.33, $p_{perm}=0.008$).

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. 2016. Вып. 35, N 19(240). С. 11-16.
2. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women / M. Ashrafi [et al.] // International Journal of Fertility & Sterility. 2016. Vol. 10(1). P. 11-21.
3. Rizner T.L. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis // Expert Review of Molecular Diagnostics. 2015. Vol. 15(14). P. 557-580.
4. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова, 2013. 66 с.
5. Алтухова О.Б., Пономаренко И.В. Комбинация генетических вариантов rs12444979 и rs2241423 ассоциирована с развитием гиперпластических процессов матки // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. 2015. Вып. 30, N 10(207). С. 91-96.

6. Bioinformatic Analysis of the Liability to the Hyperplastic Processes of the Uterus / I.V. Krivoshei [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. Vol. 6(5). P. 1563-1566.

7. Molecular-genetic factors of genital endometriosis / I.V. Ponomarenko [et al.] // International Journal of Pharmacy and Technology. 2016. Vol. 8(2). P. 14190-14195.

8. Chronic pelvic pain in women: an epidemiological perspective / A.A. Ayorinde [et al.] // Medical Center Womens Health (Lond). 2015. Vol. 11(6). P. 851-864.

9. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) blocks for pain relief after caesarean section: a meta-analysis / R. Champaneria [et al.] // International Journal of Obstetric Anesthesia. 2016. Vol. 28. P. 45-60.

10. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review / A.M. Soliman [et al.] // Human Reproduction. 2016. Vol. 31(4). P. 712-722.

11. Lessey D.A. Assessment of endometrial receptivity // Fertility and Sterility. 2011. Vol. 96. P. 522-529.

12. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility / J.E. Miller [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8(4). P. 7138-7147.

13. Miller S.A., Dykes D.D. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucleic acids research. 1988. Vol. 16(3). P. 1215-1221.

14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2006. 305 с.

15. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov [et al.] // Genetics. 2005. Vol. 171(4). P. 2113-2121.

16. C/EBP β is a critical mediator of steroid hormone-regulated cell proliferation and differentiation in the uterine epithelium and stroma / S.R. Mantena [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006. Vol. 103(6). P. 1870-1875.

17. Wetendorf M., DeMayo F.J. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network // Molecular and cellular endocrinology. 2012. Vol. 357(1-2). P. 108-118.

18. Молекулярная характеристика миомы тела матки по экспрессии генов стероидных ре-

цепторов, *sts*, *sult* и *pten* / С.В. Шрамко [и др.] // Молекулярная медицина. 2013. N 6. С. 39-43.

19. Аллель *PROGINS* гена рецептора прогестерона *PGR* ассоциирован с риском рака молочной железы в Западно-Сибирском регионе России / Е.В. Печковский [и др.] // Онкология. 2012. Т. 13. С. 207-217.

20. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / А.С. Добролюбов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. XIII, N 4. С. 71-73.

21. Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты / Д.В. Мальцев [и др.] // Украинський неврологічний журнал. 2016. N 2. С. 7-16.

22. Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Дюжев Ж.А. Генетические маркеры предрасположенности к быстрому росту лейомиомы матки // Проблемы репродукции. 2012. Спец. вып. С. 188-189.

23. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах: обзор / Л.Н. Рогова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, N 2. С. 86-89.

24. Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А., Абдулкадырова З.К. Миома матки и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, N 6. С. 79-87.

25. Analysis of cytokines in the peritoneal fluid of endometriosis patients as a function of the menstrual cycle stage using the Bio-Plex $\text{\textcircled{R}}$ platform / N.A. Bersinger [et al.] // Archives of Physiology and Biochemistry. 2012. Vol. 118(4). P. 210-218.

26. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / F. Petraglia [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2012. Vol. 285(1). P. 167-173.

27. Rabbanizadeh F., Kohan L., Najib F. Association between Interleukin-8-251T/A polymorphism and endometriosis in Iranian women // Research in Molecular Medicine. 2015. Vol. 3(2). P. 45-49.

References

1. Ponomarenko IV, Koneva OA, Altukhova OB. [Molecular basis of etiopathogenesis and endometriosis clinic]. Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy. 2016;35(19(240)):11-16. Russian.

2. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, et al. Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. Interna-

tional Journal of Fertility & Sterility. 2016;10(1):11-21.

3. Rizner TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2015;15(14):557-580.

4. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation: federal clinical guidelines for managing patients]. Moscow: Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova; 2013. 66 p. Russian.

5. Altukhova OB, Ponomarenko IV. [The combination of the genetic variants rs12444979 and rs2241423 is associated with the development of the uterus hyperplastic processes]. *Nauchnyye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2015;30(10(207)):91-96. Russian.

6. Krivoshei IV, Altukhova OB, Polonikov AV, et al. Bioinformatic Analysis of the Liability to the Hyperplastic Processes of the Uterus. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015;6(5):1563-1566.

7. Ponomarenko IV, Altukhova OB, Golovchenko OV, et al. Molecular-genetic factors of genital endometriosis. *International Journal of Pharmacy and Technology*. 2016;8(2):14190-14195.

8. Ayorinde AA, Macfarlane GJ, Saraswat L, et al. Chronic pelvic pain in women: an epidemiological perspective. *Medical Center Womens Health (Lond)*. 2015;11(6):851-864.

9. Champaneria R, Shah L, Wilson MJ, et al. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) blocks for pain relief after caesarean section: a meta-analysis. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2016;28:45-60.

10. Soliman AM, Yang H, Du EX, et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction*. 2016;31(4):712-722.

11. Lessey DA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*. 2011;96:522-529.

12. Miller JE., Ahn SH, Monsanto SP, et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017;8(4):7138-7147.

13. Miller SA, Dykes DD. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 1988;16(3):1215-1221.

14. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: Mediasfera; 2006. 305 p. Russian.

15. Favorov AV, Andreevski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo

technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113-2121.

16. Mantena SR, Bagchi IC, Kannan A, et al. C/EBP β is a critical mediator of steroid hormone-regulated cell proliferation and differentiation in the uterine epithelium and stroma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(6):1870-1875.

17. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;357(1-2):108-118.

18. Shramko SV, Leshchenko AS, Khvostova EP, et al. [Molecular characteristics of uterine fibroids by expression of steroid receptor genes, sts, sult and pten]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013;6:39-43. Russian.

19. Pechkovskiy EV, Vainer AS, Boyarskikh UA, et al. [The allele of the RROGINS gene of the receptor of progesterone PGR is associated with the risk of breast cancer in the Western Siberian region of Russia]. *Onkologiya*. 2012;13:207-217. Russian.

20. Dobrolyubov AS, Lipin MA, Polyakov AV, et al. [Polymorphism of folate metabolism genes and human diseases]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2006;XIII(4):71-73. Russian.

21. Malcev DV, Natrus LV, Chuprikov AP, et al. [Clinical polymorphism of genetic deficiency of folic acid cycle enzymes]. *Ukrains'kiy nevrologichnyi zhurnal*. 2016;2:7-16. Russian.

22. Malyshkina AI, Fetisova IN, Dyuzhev ZhA. [Genetic markers of predisposition to rapid growth of uterine leiomyoma]. *Problemy reprodukcii. spec. vyp*. 2012:188-189. Russian.

23. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, et al. [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes: a review]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011;18(2):86-89. Russian.

24. Dzhemlikhanova LKh., Niauri DA, Abdulkadyrova ZK. [Uterine fibroids and the effectiveness of assisted reproductive technology programs]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016;65(6):79-87. Russian.

25. Bersinger NA, Dechaud H, McKinnon B, et al. Analysis of cytokines in the peritoneal fluid of endometriosis patients as a function of the menstrual cycle stage using the Bio-Plex $\text{\textcircled{R}}$ platform. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2012;118(4):210-218.

26. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012;285(1):167-173.

27. Rabbanizadeh F, Kohan L, Najib F. Association between Interleukin-8-251T/A polymorphism and endometriosis in Iranian women. *Research in Molecular Medicine*. 2015;3(2):45-49.

Виктор Евсеевич Радзинский, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Оксана Борисовна Алтухова, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением перинатального центра, ФГБУ ЗО «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

Viktor E. Radzinsky, Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia.

Oksana B. Altuchova, Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Gynecology, Perinatal Center, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Iosaph.

Статья поступила в редакцию 30 мая 2018 г.
Receipt date 2018 May 30.